

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

320

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

René ERBEIA

Né le 18 Mai 1914, à Labry (Meurthe-et-Moselle).

Présentée et soutenue publiquement le 18 NOV. 1942 19

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA STRYCHNOTHERAPIE INTENSIVE
DANS LA DIPHTERIE MALIGNE**

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat: **ERBEIA.**

Prénom : **René.**

Date de la soutenance: _____

Numéro d'ordre: _____

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

ERBEIA (René). — Contribution à l'étude de la strychnothérapie intensive dans la diphtérie maligne. — Paris, Imp. R. Foulon, in-8°, 60 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°.....)

ERBEIA (René). — Contribution à l'étude de la strychnothérapie intensive dans la diphtérie maligne. — Paris, Imp. R. Foulon, in-8°, 60 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°.....)

ERBEIA (René). — Contribution à l'étude de la strychnothérapie intensive dans la diphtérie maligne. — Paris, Imp. R. Foulon, in-8°, 60 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°.....)

ERBEIA (René). — Contribution à l'étude de la strychnothérapie intensive dans la diphtérie maligne. — Paris, Imp. R. Foulon, in-8°, 60 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°.....)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

René ERBEIA

Né le 18 Mai 1914, à Labry (Meurthe-et-Moselle).

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA STRYCHNOTHERAPIE INTENSIVE
DANS LA DIPHTERIE MALIGNE**

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942



I. — PROFESSEURS

LE DOYEN BAUDOUIN

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
Clinique médicale	P.-VALLERY-RADOT.
	CATHALA.
	Robert DEBRE.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies	GUILLAIN.
de l'encéphale	LEMIERRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	CADENAT.
Clinique des maladies du système nerveux	GOSSET.
Cliniques des maladies infectieuses	LENORMANT.
	MONDOR.
Clinique chirurgicale	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique ophtalmologique	DEVELAIRE.
Clinique urologique	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique d'accouchements	MOCQUOT.
	LEVEUF.
Clinique gynécologique	LOEPER.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale	BROCC.
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. VILLARET.
Clinique thérapeutique chirurgicale	TROISIÈRE.
Clinique propédeutique	MATHIEU.
Clinique de la Tuberculose	DONZELOT.
Clinique chirurgicale orthopédique	Clovis VINCENT
Clinique de cardiologie	N...
Clinique de neuro-chirurgie	BOGNON.
Assistance Médico-sociale	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirur-	HAGUENAU	Pathologie	médi-
	gicale.			cale.	
BARIETY	Pathologie	médi-	LACOMME	Obstétrique.	
	cale.		LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BERNARD Etienne.	Pathologie	médi-	LAVIER	— Parasitologie.	
	cale.		LELONG	Pathologie	médi-
BESANÇON Justin.	Hydrologie.			cale.	
BONNET	Bactériologie		LEMAIRE	Pathologie	expéri-
BOULIN	Pathologie	médi-		mentale.	
	cale.		LENEGRE	— Pathologie	médi-
BROUET	Pathologie	médi-		cale.	
	cale.		Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
BULLIARD	Histologie.		MARCHAL	Pathologie	médi-
CACHERA	Pathologie	médi-		cale.	
	cale.		MENEGAUX	Pathologie	chirur-
CORDIER	Anatomie.			gicale.	
COSTE	Pathologie	médi-	MOLLARET	Pathologie	médi-
	cale.			cale.	
JOUELAIRE (Roger)	Urologie.		MOUQUIN	Pathologie	médi-
DELARUE	Anatomie	patholo-		cale.	
	gique.		PATEL	Pathologie	chirur-
DELAY	Pathologie	médi-		gicale.	
	cale.		PETIT-DUTAILLIS	Pathologie	chirur-
DESGREZ (H.)	Physique.			gicale.	
DESOILLE	— Médecine légale.		RENARD	Ophtalmologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		RICHET	Physiologie.	
DOGNON	Physique.		SENEQUE	Pathologie	chirur-
FÈVRE	Pathologie	chirur-		gicale.	
	gicale.		SICARD	Pathologie	chirur-
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirur-		gicale.	
	gicale.		SOULIE	Pathologie	médi-
GALLIARD	Parasitologie.			cale.	
GARCIN	Pathologie	médi-	SUREAU	Obstétrique.	
	cale.		TURPIN	Pathologie	médi-
Mlle GAUTHIER-	Anatomie	patholo-		cale.	
VILLARS	gique.		WILMOTH	gicale.	
	cale.			Pathologie	chirur-
DE GENNES	Pathologie	médi-			

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.			MM.		
ALGLAVE	Pathologie	chirur-	HUGUENIN	Anatomie	Patholo-
	gicale.			gique.	
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.		LE LORIER	— Obstétrique.	
GUENIOT	Obstétrique.		NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.	
HEITZ-BOYER	Pathologie	chirur-	PIEDELIEVRE ...	Médecine légale.	
	gicale.		VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER .		d'ALLAINES .	
LAROCHE Guy		MOULONGUET .	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

*Disparu trop tôt, et dont les
grands sacrifices ont rendu pos-
sibles mes études.*

*Je dédie ce modeste ouvrage,
faible témoignage de mon affec-
tueuse reconnaissance.*

A MA MERE

*En hommage de profonde et
reconnaissante affection.*

*Qui fut toujours pour moi le
symbole du travail et du cou-
rage, ce témoignage de grati-
tude.*

A MON FRERE

*Dont les conseils éclairés
m'ont toujours guidé dans cette
voie.*

*L'expression de mon amour
fraternel.*

A TOUS LES ETRES QUI ME SONT CHERS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEMIERRE

Professeur de Clinique des maladies infectieuses
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le grand honneur
de bien vouloir accepter la pré-
sidence de cette thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR.

MONSIEUR LE DOCTEUR GAUTHIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BESANÇON.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER.

A MES MAITRES
DE L'INTERNAT DE L'HOPITAL
DE GONESSE (Seine-et-Oise)

MONSIEUR LE DOCTEUR CARDOT
Médecin-Chef

MONSIEUR LE DOCTEUR CORNU
Médecin de l'Hôpital

INTRODUCTION

Lorsque ROUX et MARTIN découvrirent le sérum antidiphtérique en 1894, grands furent les espoirs de juguler cette terrible maladie qu'est la diphtérie.

Et véritablement la mortalité tomba à un chiffre minime.

Mais depuis ces dernières années, et particulièrement au cours de certaines épidémies on assiste à une recrudescence de cas mortels. Malgré la sérothérapie correctement faite et les perfectionnements de cette sérothérapie.

Citons quelques chiffres :

MARQUEZY, en 1931 a signalé 18 cas mortels sur 18 angines hypertoxiques; GRÉNET et DELARUE en 1932 ont publié 60 pour cent de décès; POINSO sur 83 cas, 74 morts.

A l'étranger, quelques statistiques un peu plus favorables :

BAHL 35 pour cent de mortalité,

BRUGSCH 50 pour cent,

HOTTINGER obtient les meilleurs résultats avec 22 pour cent de léthalité.

Si nous faisons une moyenne, on peut admettre que la diphtérie évolue défavorablement dans 30 à 80 pour cent des cas.

Ouvrons ici une parenthèse pour signaler une certaine analogie entre cette diminution du pouvoir antitoxique du sérum antidiphtérique, et celle que l'on observe avec le sérum antiméningococcique.

Le Professeur LEMIERRE a pu préciser à ce sujet par ses statistiques que le sérum antiméningococcique avait perdu son efficacité totale à partir de 1917.

Quoi qu'il en soit, devant cet impressionnant état de fait, les médecins de différents pays ont proposé plusieurs remèdes.

Nous pensons sincèrement que la strychnothérapie intensive est parmi ceux qui ont donné les résultats les plus encourageants.

Prouver par quelques observations que la strychnine peut et doit être utilisée à des doses infiniment supérieures à celles usitées par la plupart des praticiens, et montrer que de beaux succès ont été obtenus dans des cas désespérés, tel est le double but que nous nous assignons dans cette modeste étude.

CHAPITRE I

PHARMACODYNAMIE DE LA STRYCHNINE

Nous ferons tout d'abord un résumé très succinct de son action sur les principaux organes, puis une étude de son élimination.

A. — ACTION SUR LES ORGANES.

1°) *Action sur le cerveau.*

Peu intense; cependant RICHAUD et HAZARD, ont obtenu une réponse motrice avec un courant beaucoup plus faible qu'à l'état normal.

Les organes des sens par contre sont assez fortement influencés :

L'acuité visuelle se développe, le toucher, l'odorat, l'ouïe deviennent beaucoup plus sensibles.

2°) *Action sur la moëlle épinière.*

Ici, action élective. Les expériences classiques de MAGENDIE ont montré l'action convulsivante de la

strychnine. VULPIAN et après lui tous les auteurs physiologistes admettent que c'est la substance grise qui serait affectée par cet alcaloïde.

A l'état normal, l'excitation d'un muscle fléchisseur est accompagnée de l'inhibition réflexe du muscle extenseur antagoniste : SHERRINGTON a montré que cette inhibition faisait place à l'excitation sous l'influence de la strychnine.

3°) *Action sur le bulbe.*

Le centre respiratoire, réagit à la strychnine en augmentant la fréquence et l'amplitude de la respiration.

Rappelons ici, l'influence favorable de la strychnine dans les intoxications et dans les infections aiguës qui dépriment le centre respiratoire. L'action la plus démonstrative est celle réalisée par l'intoxication barbiturique.

Le centre vaso-moteur bulbaire réagit par de la vaso-constriction.

Enfin, le cœur est ralenti par action cardio-inhibitrice centrale.

4°) *Action sur le système nerveux périphérique.*

La strychnine abaisse la chronaxie du nerf, à fortes doses elle peut amener l'hétérochronisme entre le nerf et le muscle et donner ainsi de la pseudo-curarisation.

4°) *Action cardio-vasculaire.*

Très discutée, nous ne retiendrons que son action sur la conduction intracardiaque. Selon KAROWSKI et IGRSHEIM, il y aurait régularisation de la conduction intracardiaque.

B. — ELIMINATION DE LA STRYCHNINE.

Entrée dans l'organisme, la strychnine va subir trois modes d'élimination.

Tout d'abord la plus grande partie est emmagasinée par le foie :

1°) JACQUES en 1880, ayant injecté 0 mmgr. 741 par kilogr. de poids dans la veine porte d'un chien, n'observa aucun trouble. Par contre la mort survenait en quelques minutes après injection dans une veine périphérique de 0 mmgr. 361 par kg.

2°) Une petite partie de la strychnine restante est retenue et détruite par les différents tissus.

3°) Enfin ce qui reste, 20 pour cent suivant ROBERT, WEISS et HATCHER est éliminé par les urines.

A titre accessoire, la bile, la salive, le lait éliminent une fraction infinitésimale de l'alcaloïde.

Au sujet de l'élimination urinaire, MELTZER et SALANT, ont montré que la néphrectomie chez les lapins ne les rend pas plus sensibles à la strychnine.

Différentes observations de TROISFONTAINES sur

des malades à reins non normaux prouvent que l'intégrité rénale n'est pas indispensable dans la strychnothérapie à hautes doses.

Vitesse d'élimination.

Si HALE et KUENZER ont pu trouver des traces de strychnine dans l'organisme, 5 jours après intoxication, VULPIAN en 1882, a montré que 5 mmgr. étaient éliminés en 2 heures.

HATCHER et SMITH ont noté qu'à la suite d'absorption de grosses doses, la presque totalité était éliminée en 5 heures.

Il résulte de tout ceci que la plus grande partie est éliminée en quelques heures, et qu'une partie infime reste dans l'organisme.

En outre, HATCHER et EGGLESTON, par des expériences sur des cobayes ont mis en évidence le rôle des tissus dans la destruction de la strychnine : cet alcaloïde ne peut plus être trouvé dans les tissus, si l'examen est fait plus de 3 heures après l'ingestion. Ces deux derniers auteurs ont confirmé leur assertion en injectant à un cobaye une dose plusieurs fois mortelle, fractionnée à 1 mmgr. toutes les 3 heures, sans aucun effet pour l'animal.

Ces différentes observations nous permettent de faire admettre le premier point de notre étude, à sa-

voir que la strychnine peut être administrée à fortes doses, à condition qu'elle soit convenablement fractionnée, tout ceci, indépendamment de la preuve clinique que nous apporterons plus loin.

CHAPITRE II

DOSES UTILISABLES

Quelques mots, tout d'abord sur la dose maxima en une fois, tolérée par l'individu.

L'accord est loin d'être fait entre les différents auteurs.

TIFFENEAU pense que 10 mmgr. est la dose maxima tolérée, JOANIN, FLANDIN, 20 mmgr. ; LHERMITTE entre 20 et 40 mmgr. TROISFONTAINES, ingérant lui-même une pilule de 4 centigrammes n'éprouve qu'un peu de raideur et de secousses musculaires dans les jambes, ainsi qu'un malaise peu intense.

« La strychnine n'est pas un toxique difficilement maniable, dont l'emploi nécessite une prudence excessive, réserve des surprises inquiétantes. Elle peut galvaniser le système nerveux et entretenir la vie pendant le temps nécessaire pour que l'agent infectieux soit vaincu. »

Il est un autre point capital pour notre exposé, c'est l'absence d'accumulation de ce médicament. Nous sommes heureux d'avoir à ce sujet l'avis de VULPIAN :

« Il s'agit ici d'un médicament qui ne séjourne pas longtemps dans l'économie, et l'on ne doit pas craindre de voir se produire des accidents sérieux par suite de l'accumulation de cette substance, lorsqu'on a soin de procéder avec prudence dans la progression quotidienne des doses. »

Les doses que l'on utilise dans l'intoxication barbiturique sont assez éloquentes, même si l'on est obligé d'admettre une tolérance exceptionnelle dans ce cas particulier.

D'ailleurs, lorsque nous disons : strychnothérapie intensive, nous entendons par cette expression, la dose totale dans les 24 heures.

En fait, les doses fractionnées utilisées, varient entre 4 et 8 mmgr., c'est-à-dire des doses que les auteurs les plus pusillanimes admettent.

Il nous faut ici, signaler l'existence de quelques cas infiniment rares d'*idiosyncrasie*, qui sont à l'origine de la terreur avec laquelle la strychnine a été et est encore utilisée par la plupart des praticiens.

Ces cas existent certes; si ce traitement était proposé dans une affection peu grave, l'abstention serait évidemment normale.

Mais lorsque l'on se trouve en présence d'une affection qui tue dans 30 à 80 % des cas, si prudent soit-on, il est tout de même permis de négliger cet aléa exceptionnel.

Nous verrons d'ailleurs que la thérapeutique actuelle a encore réduit le nombre de ces cas :

Nous nous excusons d'insister sur ce point que nous savons être le gros argument contre cette méthode de traitement.

A-t-on abandonné l'ouabaïne par exemple, parce que l'on a signalé quelques cas de mort subite après injection, ou le novarsénobenzol, ou l'adrénaline ? Pour ne citer que ceux-là.

Une autre constatation qui mérite d'être signalée est le fait d'une certaine *accoutumance* au médicament. L'expérience de LAUNOY le prouve : ayant injecté à un cobaye une dose presque mortelle, il obtint des convulsions; injectée de trois jours en trois jours, cette même dose ne produisit plus aucune réaction.

Ayant interrompu cette injection pendant trois semaines, les convulsions reparurent avec la même dose.

En résumé, accoutumance, mais perte rapide de cette accoutumance.

Cette observation dictera la ligne de conduite du traitement : doses progressivement croissantes, sans danger, mais pas d'interruption, afin d'éviter des surprises désagréables si l'évolution, de la maladie devait faire reprendre la cure.

Quelles doses devons-nous utiliser ? Le principe directeur sera celui-ci : faire accepter à l'organisme la

quantité maximum de strychnine. Nous entendons par là, atteindre la limite de tolérance, variable avec chaque individu. Cette limite, sera dans la pratique facilement reconnue par l'apparition de signes légers d'intoxication : vertiges, exagération des réflexes, signe de Chvostek, contractures des membres.

Dès que ces signes apparaîtront : il faudra soit diminuer la dose soit, ne pas l'augmenter, avec cette réserve que nous avons fait plus haut, de l'accoutumance possible : telle dose infratoxique aujourd'hui sera parfaitement tolérée le lendemain.

La tolérance de l'enfant, très discuté autrefois, est admise aujourd'hui par la plupart des auteurs. Certains même, comme TRAMBUSTI, pensent qu'elle est supérieure à celle de l'adulte.

En résumé : imprégnation constante de l'organisme par des doses répétées, parfaitement tolérées, puisque au-dessous des toxiques limites admises par tous.

CHAPITRE III

LES ELEMENTS DE LA MALIGNITE DANS LA DIPHTERIE

Il est classique d'admettre, grosso-modo, trois aspects de la diphtérie :

l'angine commune banale;

l'angine maligne type;

l'angine hypertoxique.

La première est justiciable de la sérothérapie seule, avec la réserve toutefois qu'elle peut devenir maligne secondairement.

Les deux autres formes dépassent bien souvent les possibilités des médecins : ils sont pris de vitesse par la toxine. Il est infiniment pénible d'assister impuissant aux progrès et à l'évolution fatale de la maladie.

C'est dans ces formes, où la sérothérapie ne donne par tous les résultats que l'on en attend, que la strychnothérapie intensive devra être tentée.

Nous nous excusons de rappeler ici brièvement les

signes qui doivent faire craindre une évolution fâcheuse de la maladie.

Tout d'abord l'aspect du malade, avec sa pâleur intense, son teint plombé, sa profonde adynamie signalent l'intoxication grave.

Le cou « proconsulaire » avec adénopathie et péri-adénite importantes, sont pour MARFAN l'indice de la malignité; pour TROUSSEAU, les ulcérations sous-narinaires et les exsudats membraneux.

Enfin l'aspect des fausses membranes : leur épaisseur excessive, leur extension rapide, leur couleur brun foncé, avec possibilité d'hémorragies et d'ulcérations, la fétidité souvent atroce de l'haleine, l'œdème de la muqueuse, complétant le tableau des formes sévères.

L'examen sera terminé par la recherche de la défaillance cardiaque : assourdissement des bruits, galop, et surtout embryocardie qui est le plus souvent un arrêt de mort.

Tantôt la tachycardie, tantôt la bradycardie (cette dernière étant beaucoup plus grave), tantôt enfin l'arythmie avec toutes ses formes.

Pour GRENET, la chute de la tension artérielle au-dessous de 10 pour la maxima, est également un signe de grande valeur pronostique.

L'urée sanguine, pour CHALIER, lorsqu'elle atteint

et dépasse 1 gr. à plusieurs examens successifs équivaldra à une issue fatale.

Différents auteurs cependant ont signalé des cas de survie avec des chiffres atteignant 2 gr. 50. (LEMIERRE, GRENET, Mlle LANDOWSKI).

Quoiqu'il en soit, c'est un témoin de la malignité, même si on suppose que l'azotémie ne joue pas de rôle dans le facteur malin.

La paralysie précoce du voile, apparaissant avant le sixième jour, et surtout le vomissement unique ou répété précéderont en général la mort de très peu.

Il ne faudra évidemment pas attendre la réunion de ces signes pour porter le diagnostic de diphtérie maligne; l'un quelconque sera amplement suffisant pour élever quelques doutes sur le pronostic et inciter le médecin à tenter autre chose que la sérothérapie qui ne répond pas toujours aux espoirs fondés sur elle.

CHAPITRE IV

CONDUITE DU TRAITEMENT

Nous ne voulons pas, bien entendu supplanter la sérothérapie, mais essayer de reprendre là où le sérum ne peut plus rien.

Il va sans dire que l'injection de sérum sera, d'une part, faite le plus précocément possible (le pronostic dépend bien souvent d'une question d'heures), d'autre part la dose que l'on juge utile sera faite d'emblée le premier jour.

Nous n'entrerons pas dans le détail de la sérothérapie, hors du cadre de notre sujet.

Un point sur lequel nous ne saurions trop insister pour assurer le succès de la strychnothérapie, est celui de la correction et de la précocité de l'injection de sérum.

Parmi les quelques observations où l'issue a été fatale, malgré l'instauration de la strychnine à hautes doses, on peut toujours relever la carence de l'un ou de l'autre facteur.

La détermination des doses de strychnine à utiliser a été mise au point dans le service du Docteur PAIS-SEAU.

Ces doses sont le résultat d'une grande quantité d'observations.

Afin de simplifier la tâche du praticien qui serait amené à faire de la strychnine, les chiffres qui vont suivre ont le double mérite d'être simples à l'esprit, et de constituer une sécurité pour sa conscience.

Angines communes graves :

0 mmgr. 4 à 0 mmgr. 6 par kilog. de poids corporel.

Angines malignes types :

0 mmgr. 7 à 1 mmgr. par kilog. Dose maxima quotidienne : 50 mmgr.

Angines hypertoxiques :

1 mmgr. à 2 mmgr. par kilogr. Dose maxima quotidienne 80 mmgr.

Les doses utilisées dans la forme hypertoxique de la maladie peuvent occasionner quelques réactions strychniques, réactions dont il ne faut d'ailleurs pas s'exagérer l'importance, car la thérapeutique actuelle possède des moyens efficaces de combattre ces troubles : anesthésie générale, barbituriques, tonicardiaques, etc...

Et puis, en l'occurrence, il n'y a guère le choix : ou

laisser mourir le malade, ou essayer de le sauver, même si quelques réactions désagréables doivent survenir.

Un autre point à élucider est celui du *délai* accordé pour atteindre les doses maxima : si les formes les moins graves laissent une latitude de deux ou trois jours, la forme hypertoxique par contre exige que la dose maxima soit atteinte dès la première journée : l'on sait en effet la rapidité avec laquelle cette forme évolue.

En résumé, ce sera le sens clinique du praticien qui jugera de la forme en présence, et de la conduite du traitement selon les chiffres communiqués plus haut.

Prenons un exemple : soit un enfant de 6 ans pesant 18 kgr., et qui présente une angine très grave, et pour laquelle on décide faire 1 mmgr. 25 par kilog. de poids.

La dose que l'enfant devra recevoir dans les 24 heures sera de 22 mgr. 5. Les injections seront faites toutes les 3 heures, et ainsi l'enfant recevra chaque fois 2 mmgr. 8 de strychnine.

Ainsi que nous le voyons, ce chiffre de 2 mmgr. 8 est au-dessous de la dose toxique limite indiquée par tous les auteurs, et à moins d'idiosyncrasie, exceptionnelle, répétons-le, aucune réaction ne sera à craindre.

Combien de temps continuer ce traitement ? Il

semble qu'il y a un intérêt majeur à ne pas l'interrompre avant le cinquantième jour, afin d'éviter le syndrome tardif du cinquantième jour. On pourra toutefois, à partir du trentième jour diminuer progressivement les doses : par exemple remplacer une ou plusieurs piqûres par une même quantité de strychnine prise per os. Un peu plus tard on pourra même supprimer l'ingestion.

Notons pour terminer la question particulière du croup : ici peut-être, la strychnine pourrait augmenter, le spasme laryngé, et ainsi accentuer la dyspnée. Il est donc préférable de s'abstenir.

ACTION DE LA STRYCHNOTHERAPIE INTENSIVE SUR LES PARALYSIES

Dans l'angine commune grave, et dans l'angine maligne, où les paralysies du voile, des yeux et les paralysies frustes des membres (se manifestant au minimum par l'abolition des réflexes), sont presque de règle, il semble bien que la strychnine ait une action nettement favorable.

Non pas que ce traitement empêche toujours leur apparition, nous le reconnaissons loyalement, mais comme si son action consistait en une atténuation du processus paralytique.

Cette action préventive bienfaisante, nette lorsque le traitement sérothérapique et strychnique a été cor-

rectement fait dès le début de l'affection, se révèle inopérant lorsque le caractère malin méconnu, se manifeste tardivement, au moment du syndrome infectieux secondaire, ou du syndrome tardif du cinquantième jour.

Là, il faut constater l'échec de la méthode. Le sérum, n'aura d'ailleurs pas plus d'action, et l'évolution se fera malheureusement vers les complications redoutables.

C'est pour cette raison que nous voulons encore insister ici sur l'indication formelle de la précocité du traitement, que ce soit le sérum ou que ce soit la strychnine.

Dans les angines hypertoxiques, quelle que soit la précocité du traitement, et sa perfection, il faut bien constater que nous sommes désarmés devant la constance et en quelque sorte la fidélité dans l'apparition des complications.

Cependant là encore nous sommes persuadés que la strychnothérapie peut bien souvent arrêter l'évolution fatale. C'est à tout le moins, l'impression que l'on doit en tirer des quelques observations qui vont suivre.

Nous disons, impression, car nous n'avons malheureusement pas de critère absolu dans l'appréciation du pronostic. Le reproche qui pourra être fait aux observations est celui-ci : « Ces formes que vous publiez n'auraient peut-être pas été mortelles, même dans la strychnothérapie ».

Il n'y a évidemment pas grand-chose à répondre à cela, si ce n'est en définitive, le résultat des statistiques les plus optimistes, assez éloquent pour ne pas avoir à polémiquer à ce sujet.

CHAPITRE V

PATHOGENIE DE CETTE ACTION

De l'étude de la pharmacodynamie, de la strychnine, et à la lumière de l'expérimentation il semble que cet alcaloïde possède une action favorable dans la diphtérie maligne par un triple mécanisme :

1°) *Action tonique générale*, non spécifique, commune à beaucoup d'états infectieux et toxiques, où l'atteinte de l'état général se manifeste par de l'adynamie, de la prostration.

Rappelons ici, l'action sur le centre respiratoire, sur le tonus musculaire, sur la conduction intracardiaque.

2°) *Mordançage de l'antitoxine* permettant la libération des cellules imprégnées (tout au moins peu profondément) par la toxine. Celle-ci, libérée, serait alors détruite par l'antitoxine.

3°) *Antagonisme fonctionnel* entre la toxine et la

strychnine ainsi que l'ont montré M. et Mme CHAUCHARD :

Augmentation de la chronaxie nerveuse par la toxine, diminution par la strychnine.

TRAMBUSTI a signalé l'élévation du seuil de l'excitabilité neuro-musculaire et la dépression bulbaire réalisées par la toxine diphtérique, action point par point opposée à celle de la strychnine.

Enfin, en nous permettant une digression hors du champ strictement scientifique, nous pensons que la tolérance nettement augmentée de la strychnine dans l'intoxication diphtérique pourrait à elle seule laisser prévoir l'action favorable de cette médication.

Nous gardons l'entière responsabilité de cette théorie finaliste.

CHAPITRE VI

INTOXICATION STRYCHNIQUE

A première vue, ce chapitre n'a aucune raison d'être dans cette thèse, puisque nous nous sommes efforcés tout au long de notre démonstration de persuader les praticiens que la strychnothérapie intensive ne comportait pratiquement pas de dangers.

Si néanmoins nous voulons le traiter, c'est par crainte de ne pas avoir entièrement atteint notre but, et par un surcroît de prudence, nous nous efforçons de rassurer nos confrères : si par exception, l'accident qu'ils redoutent tant, se produisait, il faut qu'ils sachent bien que nous sommes actuellement assez armés pour que l'irréversible devienne exceptionnel.

Doses toxiques.

A ces doses se trouve réalisée la classique crise tétanique, caractérisée par un accès de contractures généralisées. Tous les muscles striés y participent.

Le début de la crise survient en général quelques

minutes à une demi-heure après l'absorption du toxique.

Il n'y a cependant pas toujours corrélation entre la durée de cet intervalle et la dose absorbée : un étudiant ayant avalé 50 centigrammes de strychnine ne vit survenir la crise que deux heures plus tard. Les modalités de l'apparition sont également variables : tantôt la crise est précédée de prodromes tels que : agitation croissante, angoisse, hyperacuité sensorielle, dyspnée et sensations de rigidité générale, pâleur du visage, tantôt l'accès survient brutalement sans prodromes. Le tronc entier est raidi, immobilisé dans une contracture tonique, généralement en opisthotonos, plus rarement en emprosthotonos ou en pleurosthotonos.

Les membres deviennent raides, les poings se ferment avec violence. Le trismus manque quelquefois. Sur ce fond de contractures fixes, surviennent des secousses cloniques rares.

Au bout de quelque temps, la participation des muscles respiratoires entraîne l'asphyxie. Le visage se congestionne ainsi que les extrémités, les yeux deviennent proéminents, les pupilles se dilatent. A noter que le malade conserve toute sa lucidité.

Après un intervalle qui excède rarement deux minutes, les contractures cèdent, la respiration redevient facile, les pupilles se contractent, la cyanose disparaît.

Cependant le malade reste anxieux, ressent une fatigue intense, une soif atroce. Cette détente varie entre 1 minute et un quart d'heure. Le second accès peut se développer soit spontanément, soit par un léger choc, par un mouvement, soit même par une lumière, un bruit.

Le deuxième accès est presque toujours plus violent que le premier et en général plus prolongé.

Et les accès vont se répéter avec des rémissions de plus en plus courtes, et des contractures de moins en moins intenses par accentuation des phénomènes paralytiques.

La mort surviendra soit pendant un accès par le fait de la contracture des muscles respiratoires, soit pendant une rémission par épuisement général, soit beaucoup plus rarement par hémorragie cérébrale.

La durée de l'intoxication est également très variable : de un quart d'heure à plusieurs heures.

Doses mortelles.

Là encore l'accord n'est pas fait entre les différents auteurs.

Pour JOANIN, 0 mmgr. 4 par kg., c'est-à-dire 28 mmgr. pour un homme de 70 kg.; STOKVIS et NOTHNAGEL : 30 mmgr.; pour VIBERT 50 mmgr.; enfin pour SOLLMANN : 52 mmgr. 5 pour un homme de 70 kg.

Quoi qu'il en soit, nous sommes loin de compte

avec les doses utilisées, dans la strychnothérapie qui excèdent rarement 8 mmgr. par injection.

Mécanisme de la mort.

A niveau de la moëlle épinière, paralysie ou pour MEYER, simple épuisement des cellules nerveuses.

La contracture permanente des muscles respiratoires peut par elle-même amener l'asphyxie. Cette dernière peut en outre amener la paralysie cardiaque, et même si la respiration reprend après la crise tétanique, il y aura cependant retard à l'oxygénation du sang.

L'acide carbonique ainsi accumulé est encore potentialisé par l'acidose qui se produit lors des crampes musculaires.

Enfin les centres bulbaires, directement atteints par le toxique, peuvent être sidérés.

Conduite à tenir.

Nous avons déjà vu que les signes, tels que : vertiges, signe de Chvostek, contracture légère des membres, exagération des réflexes ne sont pas une contre-indication à la poursuite du traitement.

Ils doivent cependant inciter à la prudence, et à examiner fréquemment le malade.

Il faudra tout d'abord ne pas augmenter la dose, et l'administration à l'enfant de 2 à 10 centigrammes .

de gardénal par la bouche fera en général rétrocéder rapidement ces signes. Si, malgré cela, il y avait persistance de l'un ou l'autre de ces signes, l'injection de 1 à 2 cm. de somnifène intra-musculaire, en viendrait aisément à bout.

Envisageons maintenant l'état actuel de la thérapeutique de l'intoxication strychnique.

Dans notre esprit, cette question est traitée uniquement pour les soins éventuels à donner au malade dont l'*idiosyncrasie* imprévisible, et méconnue de ce fait, pourrait amener des accidents d'intoxication au cours de la strychnothérapie.

Ces cas répétons-le sont l'extrême exception, et dans l'immense majorité des malades à traiter par la strychnine la thérapeutique de l'intoxication ne sera même pas à envisager, sauf quelquefois dans les angines hypertoxiques, où la dose de strychnine doit être importante.

Technique du traitement de l'Intoxication.

Ce traitement est actuellement dominé par la médication barbiturique. Nous reviendrons plus loin sur le détail de cette méthode.

Ce n'est donc qu'après avoir administré chloral et barbituriques, que l'on sera autorisé à appliquer les moyens classiques.

Ceux-ci consistent en lavages gastriques avec la solu-

tion de tanin ou iodo-iodurée. Faire provoquer les vomissements avec l'ipéca de préférence, car l'apomorphine est à déconseiller : son action centrale est trop dépressive.

Un excellent procédé est l'absorption de charbon animal à grosses doses (plusieurs cuillerées à soupe). Celui-ci en effet, *adsorbe* de nombreux alcaloïdes et en particulier la strychnine : LICHTWITZ en 1914 rapporte le cas de ce pharmacien qui absorbait sans présenter de troubles, 1 gr. de strychnine mélangé à 15 gr. de charbon animal. Rappelons ici que ces différents traitements ne pourront agir que s'ils sont appliqués très tôt : l'on sait en effet la rapidité avec laquelle, la strychnine franchit le pylore, et arrive dans l'intestin où elle est immédiatement absorbée.

L'administration des diurétiques, peut, dans la faible mesure où le rein participe à l'élimination de la strychnine (20 % de la quantité de l'alcaloïde ingérée), aider à l'élimination du toxique.

SIMON, appliquant la propriété que le sulfate de soude a de précipiter la strychnine, conseille l'administration d'une purge énergique. C'est en partant de ce principe que RICHEL, NOBECOURT ont injecté dans le muscle une solution de NaCl à 10-20 % ; SIMON du So^4Na^2 à 33,33 %, et CAMPO du NaBr à 60 %. Connaissant l'action centrale de la strychnine, RAMON et DELAY ont préconisé la coramine-intraveineuse à for-

tes doses, HABEL la morphine; KEMPF, Mac CALLUM et ZERFAS, l'atropine, le nitrite d'amyle, le camphre, l'alcool etc...

Nous citons, pour mémoire, d'autres méthodes : la respiration artificielle, l'inhalation d'oxygène, les sels d'uranium, le chlorure d'ammonium.

S. MARTIN aurait obtenu une guérison par l'emploi d'*apomorphine* sans provoquer de vomissements.

ZUNZ, appliquant les propriétés des sels de *Magnésium* (sulfate, chlorure ou nitrate) injecte lentement dans les veines 50 à 150 cc. d'une solution à 3 % de l'un quelconque de ces sels. Ils exercent en effet une action sédative sur la moelle et dépriment fortement l'excitabilité faradique de la corticalité du cerveau. Ils possèdent d'autre part une action paralysante comparable à celle du curare, c'est-à-dire qu'ils élèvent la chronaxie des muscles et empêcheraient ainsi l'hétérochronisme neuro-musculaire de se produire, la strychnine ainsi que nous l'avons vu, élevant la chronaxie du nerf.

Dès 1870, LIEBREICH avait pu arrêter les convulsions strychniques avec l'*hydrate de chloral*.

Il est donné, en même temps que les barbituriques, soit sous forme de sirop, par cuillerées à soupe, soit en lavements à la dose de 4 gr.

Une mention spéciale doit être attribuée à l'*anesthésie générale*. Celle-ci, en effet supprime les con-

vulsions strychniques et permet à l'organisme de se reposer pendant l'action des barbituriques et pendant que la strychnine s'élimine.

L'éther et le chloroforme ont été également employés avec succès. Cependant RICHAUD et HAZARD déconseillent le chloroforme de crainte qu'il ne se produise une syncope adrénalino-chloroformique, puisque l'asphyxie provoque des décharges d'adrénaline dans l'organisme.

HAELLSTROM rapporte un cas où la seule anesthésie a pu amener la guérison chez un enfant de 2 ans 1/2 qui avait absorbé 33 centigrammes de strychnine : après une chloroformisation instituée 2 heures après l'absorption du toxique, et utilisant 70 gr. de chloroforme, l'enfant se rétablit. LLOYD obtint une guérison dans un tétanos strychnique par une anesthésie durant 6 heures.

Nous arrivons enfin à la méthode qui a fait ses preuves : la *médication barbiturique*.

C'est à KEMPF, Mac CALLUM et ZERFAS que revient l'honneur d'avoir utilisé les premiers cette thérapeutique. Sur 11 cas d'intoxication avec des doses variant entre 20 et 40 centigrammes de strychnine, et en injectant 50 à 100 centigrammes intraveineux d'*Amytal sodique*, ils obtinrent 11 guérisons.

Ces auteurs ont insisté sur l'innocuité de la méthode, l'*amytal* étant inoffensif aux doses utilisées

STALBERG et DAVIDSON ont utilisé jusqu'à 350 centigrammes d'Amytal sodique sans aucune réaction.

Il faut donner des barbituriques tant que le malade garde des réflexes exagérés, une hyperacuité sensorielle, et une tendance aux convulsions.

En France, la préférence est gardée au *Somnifène*.

La technique consiste en injections intraveineuses de 5 cm³ toutes les heures. PARAF et BERNARD ont injecté 25 cm³ en 3 heures dans une intoxication par 27 centigrammes de strychnine.

On utilise encore le *gardénal* injectable sous forme d'injections répétées de 20 à 40 centigrammes.

FLANDIN a enfin proposé l'*Isonal*. Quel que soit le produit utilisé, la quantité de barbiturique sera proportionnée à la régression plus ou moins rapide des symptômes d'intoxication.

En résumé : en cas d'intoxication grave il faut associer l'anesthésie générale aux barbituriques, afin de supprimer, avant que ces derniers agissent, les convulsions et l'asphyxie secondaire.

En outre, de même que dans le traitement sérique du tétanos, associé à l'anesthésie, il est bon d'injecter le médicament avant et pendant l'anesthésie.

Il semble que les résultats obtenus par cette méthode soient meilleurs que dans le cas du traitement de l'intoxication barbiturique par la strychnine, ce qui n'est pas peu dire. Cela tient peut-être à la grande rapi-

dité d'élimination de la strychnine, et surtout au fait que le danger de celle-ci résidant dans l'apparition des contractures, avec leurs conséquences, le pronostic sera moins sombre dès que les barbituriques ou l'anesthésie, auront fait disparaître les contractures.

Il va de soi que les précautions habituelles seront utilisées : placer le malade dans une pièce fraîche, sombre; éviter le bruit, la lumière, et le faire boire abondamment, en le remuant le moins possible.

C'est cette assurance de la guérison de l'intoxication éventuelle, associée à la confiance que nous mettons en la strychnothérapie intensive, qui nous a incité à faire cette thèse.

CHAPITRE VII

OBSERVATIONS

5 observations relevées par le Docteur FRANK JAN-
NETTE-WALEN dans le service du Docteur PAISSEAU.

2 observations personnelles.

OBSERVATION I (1 mmgr. par kilog.)

(Guérison)

Simone C..., âgée de 5 ans et demi, entre dans le service, au cinquième jour d'une angine diphthérique grave.

A reçu chez elle, 20.000 U. A. de sérum.

Etat général inquiétant : prostration, pâleur livide, fétidité atroce de l'haleine, cou proconsulaire, coryza bilatéral intense.

L'examen de la gorge montre des fausses membranes jaunâtres occupant les deux amygdales, les piliers, la luette, remontant sur toute la partie postérieure du voile.

Pas d'hémorragies, au contact de l'abaisse-langue, mais ecchymoses étendues, nombreuses tant spontanées (en particulier rétro-auriculaires) qu'autour des points de piqûre.

Le taux de l'urée sanguine est à 0 gr. 72 %. Pas d'albuminurie, mais dans le culot de centrifugation on trouve des cylindres granuleux et des leucocytes.

L'enfant reçoit le premier jour de son entrée, 60.000 U. A. de sérum et 10 mmgr. de strychnine en 4 injections. Le soir apparaît de la raideur des 4 membres, entrecoupée de quelques secousses musculaires et de l'exagération des réflexes tendineux.

Le lendemain matin, cette raideur a un peu diminuée. On refait le traitement sérique et strychnique les deux jours suivants, en y ajoutant l'injection de 5 puis de 3 centigrammes de gardénal.

3 jours après son entrée, l'étendue des fausses membranes a un peu regressé, mais elles restent extrêmement fétides. L'enfant est toujours très pâle, prostrée. Elle a saigné du nez et il est apparu une éruption purpurique sur l'abdomen.

Les réflexes rotuliens sont toujours très vifs.

En raison de son état général, l'enfant reçoit alors 15 mmgr. de strychnine par jour.

La gorge se nettoie en quelques jours. Le quinzième jour apparaît une paralysie du voile; le trentième jour une abolition des réflexes des membres inférieurs; le quarante-cinquième jour, un strabisme interne léger. A signaler, qu'entre temps, le vingt-huitième jour, le cœur bon jusque là, commence à donner des signes de défaillance : tachycardie à 120-140, extrasystoles. Ces symptômes n'ont regressé qu'au bout de quelques jours grâce à deux injections intraveineuses d'ouabaïne.

La strychnothérapie est arrêtée le cinquante-sixième jour et l'enfant sort guérie.

OBSERVATION II

(2 mmgr. puis 1 mmgr. par kilog.)

Louise Z..., 10 ans et demi entre le 22 juin au cinquième jour d'une angine diphtérique très grave. Elle a déjà reçu 42.000 U. A.

A l'examen, l'aspect est typique de la malignité.

La muqueuse au pourtour des fausses membranes est rouge, très œdématiée. Température à 38°. Pouls régulier à 150. Urée sanguine 0 gr. 60. Pas d'albumine. Caractère fortement hémorragique, marqué par l'aspect des fausses membranes et par l'apparition répétée d'épistaxis rebelles au traitement.

Le 12 juillet, l'éruption sérique prend un caractère purpurique.

A noter que l'enfant, pendant les premiers jours après son entrée a reçu 66.000 U. A. de sérum.

Dès le 23 juillet l'évolution fatale paraissant inévitable, instauration de doses massives de strychnine.

A 13 heures : 1 mmgr. intraveineux.

A 15 heures : 2 mmgr. intraveineux.

A 17 heures 30, 20 heures, 22 heures 30 : chaque fois 8 mmgr. intramusculaires, soit un total de 27 mmgr. dans la journée.

Le 24 juillet, la situation paraissant toujours extrêmement grave, on continue ces fortes doses :

à 1 heures et à 9 heures du matin : 8 mmgr.

A 12 heures : 5 mmgr.

A 18 heures, 20 heures, 22 heures, 24 heures : 8 mmgr.

Soit un total de 53 mmgr. dans la journée.

Le 25 juillet à 2 heures : 8 mmgr. 1 heures 1/2 après l'interne de garde est appelé, l'enfant présentant des contractures, opisthotonos avec raideur de la nuque, exagération des réflexes qui sont polycinétiques.

Une injection intramusculaire de 2 cm³ de somnifène, amène une cessation immédiate.

Dans la matinée plus aucun signe d'intoxication strychnique. Par contre l'état général est meilleur. On fait 5 injections de 4 mmgr. ce même jour.

Pendant les 6 jours suivants : 6 injections de 4 mmgr. par 24 heures à 2 heures d'intervalle.

Puis la strychnothérapie est continuée à la dose de 20 mmgr. par jour.

Le traitement est arrêté le 51^e jour et l'enfant sort guérie.

OBSERVATION III

(0 mgr. par kg. Mort)

La petite Nicole D..., âgée de 3 ans entre le 19 juillet, au neuvième jour d'une angine diphtérique grave. Le 15 juillet elle a reçu 36.000 U. A. de sérum.

Aspect classique de la diphtérie maligne. Les fausses membranes très étendues sont grisâtres, saignantes. Fétidité de l'haleine, cou proconsulaire.

Pouls rapide, mal frappé.

Urée sanguine à 1 gr. ‰.

Ecchymoses sur les jambes et autour des points de piqûre. Il existe un érythème au niveau de la vulve.

L'enfant reçoit 2 piqûres de 2 mmgr. de strychnine à 10 minutes d'intervalle.

Deux heures plus tard : apparition d'épistaxis abondants, hémorragie vulvaire importante. Peu après, un léger choc au niveau de la tempe détermine un énorme hématome, qui déforme tout le front.

L'enfant reçoit encore 4 mmgr. de strychnine : les réflexes rotuliens, jusque là difficiles à mettre en évidence deviennent plus vifs après la piqûre.

La mort survient 6 heures après l'entrée dans le service, 4 heures après la dernière piqûre de strychnine.

OBSERVATION IV

(1 mmgr. par kg. Guérison)

Eugène B..., âgé de 8 ans, entre dans le service le 22 octobre, au deuxième jour d'une angine grave. A noter qu'il a été vacciné contre la diphtérie en août 1935.

A l'examen, aspect toujours caractéristique de cette affection.

Pouls à 112, régulier. Température à 38°7. Urée sanguine à 0 gr. 55 ‰.

L'enfant reçoit 130.000 U. A. de sérum concentré et le premier jour 6 mgr. de strychnine. Cette dose est portée les jours suivants à 10 mmgr., 14 mmgr., et enfin le quatrième jour, à 18 mmgr. en 6 injections de 3 mmgr.

L'évolution se fait vers une amélioration rapide.

Le 9 novembre (20^e jour) apparaît une paralysie du voile; le 18 novembre (29^e jour), les réflexes rotuliens apparaissent diminués; le 28 novembre, les réflexes achilléens de même.

La dose quotidienne est ramenée à 15 mmgr. de strychnine et continuée jusqu'au cinquantième jour.

OBSERVATION V

(1 mmgr. par kg. — Guérison)

Charles P., âgé de 5 ans, entre dans le service le 17 janvier, au deuxième jour de sa maladie.

Muqueuse rouge, adénopathie considérable. Etat général profondément atteint. Il reçoit en 3 jours 85.000 U. A. de sérum concentré, et 2, puis 4, 8, 10, 12 enfin 14 mmgr. par jour, en injections de 2 et de 3 mmgr.

Le 21 janvier, la gorge s'est nettoyée. A ce moment il existe un signe de Chvostek très net, s'accroissant encore les jours suivants.

Le 7 février, (24^e jour) l'enfant vomit. Température à 40°. T. A. à 10 1/2-7, pouls très rapide. Bruit de galop à la pointe. L'enfant reçoit 3 injections d'ouabaïne.

Le 13 février, apparaît du nassonnement, le 14, les réflexes rotuliens sont abolis, le 15, le réflexe achilléen droit.

Le 17 février de nouveau un vomissement. T. A. : 11,5-8,5.

2 nouvelles injections d'ouabaïne.

Le 19 février, de nouveau plusieurs vomissements.

L'enfant est pâle, fatigué, on perçoit un souffle systolique de la pointe.

Le 21 février, apparition d'extra-systoles. On porte la dose de strychnine à 19 mmgr. (1 mmgr. 3 par kg). De plus injections répétées d'ouabaïne).

L'état général s'améliore rapidement. La dose de strychnine est abaissée à 15 mmgr. le 29 février et continuée ainsi jusqu'au 4 mars (50^e jour).

OBSERVATION VI

(1 mmgr. par kg. Guérison)

Huguette B..., 12 ans, entre dans le service de l'hôpital de Gonesse, au cinquième jour d'une diphtérie grave.

Pâleur intense, cou proconsulaire, fétidité extrême de l'haleine, pouls à 140, adynamie profonde. Le pronostic semble fatal à brève échéance.

L'enfant reçoit 80.000 U. A. le premier jour et 40.000 U. A. le deuxième jour.

La gorge a tendance à se nettoyer, mais l'état général décline d'heure en heure. L'enfant ne répond plus aux questions. La T. A. est à 9 1/2-7.

C'est devant cet état impressionnant que nous sommes amenés à tenter la strychnothérapie intensive.

Le premier jour l'enfant reçoit 10 mgr. en 5 injections de 2 mmgr.

Le deuxième jour 15 mmgr. en 5 injections de 3 mmgr.

Le troisième jour 23 mmgr. répartis en 6 injections.

Dès le quatrième jour, l'enfant se recoloré un peu, et

prend de l'intérêt à son entourage. La T. A. est à 10-7 1/2. Le pouls est à 120 (à noter que l'enfant a reçu depuis son entrée de l'ouabaïne intramusculaire chaque jour).

Le vingtième jour de son entrée, apparition d'une paralysie du voile se manifestant par du nasonnement et du rejet de liquide par le nez.

4 jours plus tard, paralysie de l'accommodation. Les réflexes des membres inférieurs sont diminués. La dose de 23 mmgr. de strychnine est continuée jusqu'au 30^e jour.

Ici survient un accident : l'enfant reçoit 1 centigramme de strychnine (2 ampoules de 5 mmgr. au lieu de 2 ampoules de 2 mmgr.).

Quelques minutes après l'injection : apparition d'un opisthotonos avec contractures généralisées.

Injection de 2 cm³ de somnifène intramusculaire. Les contractures ne cèdent pas. Injection de 1 cm³ de somnifène intraveineux : action immédiate et résolution musculaire complète.

L'injection de strychnine est reprise 6 heures plus tard à raison de 3 mmgr. par piqûre, et poursuivie pendant 10 jours, jusqu'à disparition de la paralysie du voile précédant de peu celle de l'accommodation. Enfin à partir du 40^e jour jusqu'au 50^e jour 10 mmgr. par jour en 5 injections de 2 mmgr.

L'enfant sort guéri.

OBSERVATION VII

(1 mmgr. 25 par kg. Guérison) ,

Jacques T..., âgée de 3 ans est vu au cinquième jour d'une angine diphtérique très grave (avait été soigné jusque là, pour phlegmon de l'amygdale).

Fausse membranes, excessivement épaisses couvrant les amygdales, le voile (remontant sur sa partie postérieure) et la luette.

La fétidité de l'haleine est intense.

Pâleur et adynamie complètent le tableau de cette forme sévère.

Devant le refus d'hospitalisation de la part de la famille, nous injectons immédiatement 60.000 U. A. de sérum, et 2 mmgr. de strychnine.

Le même jour, 3 autres injections de 2 mmgr. de strychnine.

Le lendemain, devant la persistance du mauvais état général, de nouveau 40.000 U. A., et 5 injections de 2 mmgr. 5 de strychnine.

Le troisième jour, 5 injections de 3 mmgr. de strychnine.

Le pouls est à 120, mais bien frappé. L'enfant reçoit en outre chaque jour 2 cm³ de solucamphre.

Le 17^e jour de sa maladie, apparition d'une paralysie du voile.

Les réflexes tendineux restent exagérés sous l'influence de la strychnine.

Le signe de Chvostek est toujours très vif. La dose

de 15 mmgr. par jour est poursuivi jusqu'au 25^e jour de la maladie, jusqu'à la disparition de la paralysie du voile.

A ce moment l'enfant est remis à la dose de 10 mmgr. par jour pendant 10 jours, puis à 7 mmgr. 5 jusqu'au 50^e jour.

*
**

Quelles conclusions générales pouvons-nous tirer de ces quelques observations ?

1) L'effet de la strychnine sur l'état général paraît nettement favorable : l'adynamie, la prostration cèdent assez rapidement au traitement strychnique. Il semble qu'il faille admettre l'*action tonique générale* de cet alcaloïde.

2) L'action sur le système cardio-vasculaire est peu nette : les troubles cardiaques observés n'ont cédé qu'à l'ouabaïne. Peut-être, le pouls devient-il un peu moins rapide après la strychnothérapie; cependant cette action est trop peu manifeste, pour que nous puissions l'affirmer.

3) La strychnine n'empêche pas l'apparition des paralysies, mais il semble qu'elles soient notablement écourtées.

4) L'action la plus manifeste est cette sorte de barrière, qu'impose à la toxine, la strychnine, dès qu'elle est instaurée à dose suffisante; le cas mortel signalé à

l'observation n° 3, montre que la strychnine ne peut plus rien, lorsque l'intoxication est trop avancée.

Dans cette observation, la mort est survenue 6 heures après l'entrée de la petite malade, c'est-à-dire bien avant que l'on ait eu le temps d'atteindre la dose maxima de strychnine.

CONCLUSIONS

Arrivé au terme de ce modeste travail, nous pourrions conclure :

I. — Toutes les angines diphtériques malignes, y compris les angines communes, ayant tendance à s'aggraver, sont justiciables de la strychnothérapie intensive.

Le croup est une contre-indication.

II. — La strychnothérapie ne se conçoit, qu'associée à la sérothérapie selon les procédés habituels, et aux toni-cardiaques dès que ceux-ci s'avèrent indispensables.

III. — La clinique montre que ce traitement n'est efficace que lorsqu'il est institué avant le cinquième jour de l'angine.

IV. — Dans les angines communes graves, un délai de 3 à 4 jours est permis avant d'atteindre la dose maxima.

V. — Dans les angines hypertoxiques, il y a intérêt, et pour cause, à atteindre la dose maxima dans les premières 24 heures.

VI. — Le traitement sera poursuivi pendant 50 jours, avec possibilité de diminution des doses à partir du 30^e jour.

VII. — La thérapeutique actuelle, a révolutionné le pronostic de l'intoxication strychnique éventuelle.

VIII. — Enfin la strychnothérapie est la seule possibilité pour le praticien devant cette terrible maladie, d'être utile au malade, d'une part, et à lui-même d'autre part.

Vu:

Le Doyen,
BAUDOUIN

Vu:

Le Président de Thèse,
LEMIERRE

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris:
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

STRYCHNINE

- ARNESEN. — Intoxication strychnique au cours d'un traitement. (*Norsk. Mag. f. Laeger*, Juillet 1921).
- AUZEPY. — Injection intra cardiaque de strychnine. (*Bull. Société Méd. Hôp.*, 7 février 1936).
- DE BARENNE. — Effets de la strychnine. (*Physiol. Reviews*, 1933).
- BARLOW et CLEVELAND. — Antidotismes strychnine - barbituriques. (*Jl. Am. Med. Assoc.*, 1932).
- BARRIER. — Utilité clinique de la strychnine. (*New. Orléans Med. et Surg. Jl.* Juin 1901).
- BAYLISS. — Effets de la strychnine. (*Proc. Roy. Soc. B.* 1908).
- BERTRAND-FONTAINE (Mme) et CLAAS. — Intoxication barbiturique et traitement par la strychnine. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 27 octobre 1933).
- BIBERFELD. — Action de la strychnine sur le centre respiratoire. (*Pfluger's Arch. f. d. ges. Physiol.* 1904).
- BLASZO. — Effet de la strychnine sur l'excitabilité galvanique des nerfs. (*Arch. intern. de Pharm. et de Thérap.*, 1934).
- BREMER et RYLANT. — Action de la strychnine sur le sys-

tème nerveux central. (*C. R. Soc. Biol.*, Paris 1925).

CHAUCHARD (A. et B.). — Analyse chronaximétrique de l'antagonisme strychnine - barbiturique sur le système nerveux. (*C. R. Soc. Biol.* 1934).

DELAUNAY. — Variations de la sensibilité à la strychnine. (*C. R. Ac. des Sc.*).

DELL'ACQUA. — Action de la strychnine sur la T. A. (*Arch. di Path. et Clin. Méd.*, 1933).

DIETRICH et EBSTER. — Mécanisme de la mort dans l'intoxication strychnique. (*Arch. f. Exp. Path. et Pharm.* 1927).

EPPINGER. — Strychnine dans les cardiopathies décompensées. (*Wien. Med. Wchchr.* oct. 1928).

FLANDIN, BERNARD et JOLY. — L'intoxication par les somnifères. Paris (Doin) 1934.

GAY. — Elimination de la strychnine (*Zentralbl. f. Med. Wissensch.* 1867).

HALBRON. — Traitement des intoxications barbituriques. (*Semaine des Hôp. de Paris*, 15 mars 1934).

HATCHER et EGGLESTON. — Le sort de la strychnine dans le corps. (*The Jl. of Pharm. et Exp. Ther.*, 1922).

HAZARD et WURMSER. — Action curarisante vraie des sels de Mg. (*C. R. Soc. Biol.*, 1931).

HEUBNER et LOEWE. — Action paralysante centrale de la strychnine. (*Arch. f. Exp. Path. et Pharm.* 1912-1913).

IGERSHEIM. — Action de la strychnine sur le cœur. (*Arch. f. Exp. Path. et Pharm.* 1905).

JANNETTE-WALEN. — Strychnine et strychnine thérapeutique intensive. (*Thèse Paris* 1936).

JOANIN. — Strychnine et Strychnées. Paris 1916 (Bou langer et Dausse).

- KEMPF, Mc CALLUM et ZERFAS. — Antidotisme strychnobarbituriques. (*Jl. Am. Med. Ass.* Février 1933).
- KRAMAR et BLASZO. — Pharmacologie et pharmacodynamie de la strychnine chez l'enfant. (*Arch. f. Kinderheit.* 1934).
- KUENZER. — Résorption et élimination de la strychnine. (*Arch. f. Exp. Path. et Pharm.* 1914).
- LAPICQUE. — Etude chronaxique de la strychnine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1913).
- LHERMITTE. — Intoxication strychnique. Etude neurologique. (*Revue de Neurologie.* 1919).
- LLOYD. — Traitement d'une intoxication strychn. par le chloroforme. (*Med. Presse et Circ.* 1895).
- MELTZER. — Absorption de la strychnine. (*Am. Jl. Méd. Soc.*, 1899).
- MILROY. — La strychnine commune tonique. (*Transact. Am. Therap. Soc.*, 1917).
- PAISSEAU, BRAILLON et VAILLE. — Traitement des diphtéries malignes par la strychn. à hautes doses. (*Bull. Soc. Pédiatrie.* Janvier 1935).
- PARAF et BERNARD (J.). — Intoxication strychnique traitée par le somnifène. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 10 novembre 1933).
- RICHAUD et HAZARD. — Précis de thérapeutique et de Pharmacologie. 1935.
- SCHLEGEL. — Accoutumance avec poisons. (*Inaug. Dissertat.* 1892 et *Ergeb. d. Physiol.* 1907).
- SHERRINGTON. — Action intégrante du système nerveux (*Jl. of Pharm. et Exp. Therap.* 1906).
- TRAMBUSTI. — Tolérance à la strychnine en médecine infantile. (*Rivista di Clin. Pédiatria.* 1927).

- TROISFONTAINES. — Innocuité des fortes doses de strychnine. (*Revue de Médecine*. 1907).
- WEISS et HATCHER. — Etudes sur la strychnine. (*Jl. of Pharm. et Exp. Thér.* 1922).
- WHITEFORD. — Tolérance à de larges doses de strychnine. (*British Med. Jl.* 1900).
- ZERFAS et Mac CALLUM. — Antagonisme amytal-strych. (*Curr. Res. Anesth. et Analg.* 1929).

DIPHTERIE

- BAHL. — Traitement sérique de la diphtérie. (*Münch. med. Wschschr.* 1935).
- BOKAY. — Etude sur la diphtérie maligne. (*Arch. inner. Med.* 1932).
- BRUGGSCH. — Traitement de la diphtérie maligne. (*Med. Klinik.* 1935).
- DEBRE. — Sur la séro-thérapie dans les paralysies diphtériques. (*Bull. Soc. Méd. Hôpit.*, 18 janvier 1935).
- FISCHER. — L'association, azotémie, cylindrurie, dans le pronostic de la diphtérie maligne. (*Le concours Méd.*, 22 décembre 1935).
- HOTTINGER. — Diphtérie maligne. (Berlin 1932 (Karger)).
- LANDOWSKI (Mlle). — L'état du sang dans la diphtérie. (*Thèse Paris*, 1932).
- LEMIERRE. — Maladies infectieuses. (*Cours cliniques.* 1935).
- MARCHAL, SOULIE et GRUPPER. — Action de l'anesthésie sur les paralysies diphtériques. (*Bull. Soc. Méd. Hôpit.*, 11 janvier 1935).
- POINSO. — La diphtérie maligne. Paris (Masson 1935).

RAMON, DEBRE et BERNARD. — Le sérum antidiphtérique et son action thérap. (*Bull. Soc. Méd. Hôpitaux*, 4 mars 1932).

SAINT-GIRONS. — Sérothérapie de la diphtérie. (*Le Concours Méd.*, 30 mars 1935).

ZOELLER et SOLIER. — Notions récentes dans le domaine de la diphtérie. (*Arch. de Méd. Milit.*, 1933).

